

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Division de rhumatologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur G.H. FALLET
Professeur T.L. VISCHER

LA PELVISPONDYLITE RHUMATISMALE HLA-B 27 NEGATIVE

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jean-Maurice SEIGNE

de

GENEVE

Thèse No 3647

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

1978

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Division de rhumatologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur G.H. FALLET
Professeur T.L. VISCHER

LA PELVISPONDYLITE RHUMATISMALE HLA-B 27 NEGATIVE

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jean-Maurice SEIGNE

de

GENEVE

Thèse No 3647

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Georges H. Fallet et le professeur Thomas L. Vischer, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 16 janvier 1978

Le vice-doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3647

Le professeur T.L. Vischer a accepté de diriger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma vive reconnaissance pour l'aide précieuse et amicale qu'il m'a apportée.



A MON PERE



TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
I. Introduction	7
II. Patients et méthodes	8
III. Résultats	10
IV. Discussion	12
V. Conclusions	14
VI. Tableaux	15
VII. Références	18

INTRODUCTION

La pelvispondylite rhumatismale (PS), ce mal dont l'humanité semble avoir souffert dès ses premiers pas (7), répond aujourd'hui à la définition suivante (15) : Une affection rhumatismale inflammatoire à évolution chronique et à tendance ankylosante, qui intéresse l'ensemble de l'appareil locomoteur, mais en particulier les articulations du rachis et celles des membres inférieurs.

Bien qu'elle soit répandue depuis les temps les plus reculés, son identification est récente. Ce n'est qu'à la fin du siècle dernier que l'école française l'a différenciée cliniquement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), grâce aux travaux du neurologue parisien Pierre Marie. On l'appelait alors spondylose rhizomélique, et ses caractéristiques étaient "la coexistence d'une soudure de tout ou presque tout le rachis, avec une ankylose complète des deux articulations coxo-fémorales et une limitation plus ou moins prononcée des mouvements dans les articulations scapulo-humérales" (22).

Quelques années plus tôt, Bechterew (1) en avait fait pour la première fois une description valable. Mais il la considérait à tort comme une maladie neurologique nouvelle, en insistant sur l'origine nerveuse du syndrome.

Pour l'école américaine, la PS fut considérée comme une simple variante de la PR jusqu'aux publications de Rose et coll. en 1948 (28) sur la sérologie de cette dernière. C'était la fin de la théorie uniciste.

La nécessité de caractériser la PS par rapport à de nombreuses autres maladies, dont l'hyperostose ankylosante sénile ou autres affections articulaires susceptibles de l'imiter, a provoqué la recherche de critères diagnostiques nuancés. Ceux qui ont été communiqués en 1961 (31) par S. de Sèze et M. Lequesne, très élaborés, sont surtout efficaces pour les cas sans atteinte sacro-iliaque ou de symptomatologie atypique. A son tour l'OMS propose, en 1962, les critères de Rome, beaucoup plus simples, acceptant l'atteinte radiologique bilatérale des sacro-iliaques. D'où une plus grande homogénéité des travaux.

Depuis 1968, les critères de New York (2) adoptés par l'American Rheumatism Association, qui tiennent compte aussi des sacro-iliites unilatérales, et qui sont d'application plus pratique, tendent à remplacer ceux de Rome. Ils sont présentés dans le Tableau I.

Bien que l'on ait admis très tôt l'existence d'un facteur génétique dans l'étiologie de la PS, c'est seulement en 1973 que fut mise au point une méthode toute simple pour confirmer la théorie. Simultanément Schlossstein (30) aux Etats-Unis et Brewerton (5) en Angleterre ont attiré l'attention sur la présence de l'antigène tissulaire HLA-B27 dans environ 90 % des cas de PS, alors que la proportion n'est que de 8 % dans la normalité. Inutile de souligner l'intérêt d'une telle constatation : (4, 8, 10, 16, 23, 29, 32). Il suffit aujourd'hui de déceler complémentaiement ce facteur chez un sujet atteint d'un rhumatisme inflammatoire pour être à peu près sûr du diagnostic de PS, surtout en présence d'une sacro-iliite bilatérale. Il a en outre permis de réunir dans un même groupe toute une série d'affections qui accusent certains caractères de similitudes tout en étant très différentes de la PS. Wright les a nommées les spondarthritides séronégatives (24).

Comme le diagnostic de la PS n'est pas toujours aisé et que l'antigène tissulaire HLA-B27 se décèle en proportion constante chez de plus de 90 % des malades atteints, on pouvait se demander si de vraies PS HLA-B27 négatives existent réellement. C'est pourquoi nous avons rassemblé 15 cas de PS HLA-B27 négatives dont nous avons approfondi l'examen clinique et radiologique en vue d'appréhender certaines particularités ou d'éventuelles composantes atypiques.

PATIENTS ET METHODES

La recherche de l'antigène tissulaire HLA-B27 a été confiée à l'unité d'immunologie de transplantation de l'Hôpital Cantonal de Genève d'après la méthode de microcytotoxicité de Terasaki (33). La fréquence de cet antigène dans la population normale de Genève et des environs est de 7 %. Dans un premier groupe, formé consécutivement de 35 malades atteints de PS selon les critères de New York (Tableau I), 30 malades possédaient l'antigène HLA-B27. La proportion est donc de 86 % (19). Plus tard, la détermination de l'HLA-B27 a été utilisée en partie à des fins de diagnostic et la fréquence de cet antigène chez les patients souffrant de PS n'a pas pu être recalculée.

Environ 2 ans après l'introduction de cette recherche annexe de l'antigène HLA-B27 pour la typisation des cas de PS, nous avons observé 16 malades HLA-B27 négatifs atteints de PS classique d'après les critères de New York, mais présentant tous une sacro-iliite bilatérale. Ces 16 cas, provenant des différentes cliniques de l'Hôpital Cantonal de Genève et du Service de Rhumatologie de La Chaux-de-Fonds, ont été évalués par les moyens suivants :

1. Examen clinique

- a) La mobilité lombaire a été objectivée par le test de Schober, soit la mesure de l'écart entre L 5 et D 12 en flexion et extension maximales du rachis (écart devant être normalement supérieur à 5 cm).
- b) Les douleurs rachidiennes anamnestiques sont représentées par des cervicalgies, des dorsalgies, des lombalgies ou lombosacralgies et sciatalgies à bascule, algies de caractère inflammatoire, donc nocturnes et matinales. Dans l'évaluation clinique, une atteinte d'un des trois segments du rachis signifie l'enraidissement et / ou des douleurs typiques.
- c) L'expansion thoracique est mesurée en cm. entre l'expiration et l'inspiration maximales au niveau des mamelons. Nous avons estimé qu'une valeur inférieure ou égale à 5 cm. était pathologique. Dans l'évaluation du syndrome, l'atteinte clinique thoracique est représentée par des thoracalgies de type inflammatoire et / ou une diminution de l'expansion thoracique.
- d) Une atteinte des articulations périphériques signifie une arthrite, soit diagnostiquée par un médecin, soit objectivée par l'anamnèse et des lésions radiologiques typiques. Ainsi, il n'a pas été tenu compte des arthralgies simples.
- e) L'atteinte tendino-périostée signifie des talalgies, c'est-à-dire des douleurs persistantes des talons, localisées en particulier aux régions inférieures ou postérieures du calcaneum, une tendinite achilléenne ou une épine calcanéenne symptomatique. Des radiographies de l'arrière-pied n'ont pas été faites systématiquement.
- f) L'atteinte du segment antérieur de l'oeil signifie une iritis, une iridocyclite, une uvéite ou une conjonctivite folliculaire, objectivée par l'examen ophtalmologique.

2. Examen radiologique

- a) Atteinte sacro-iliaque (voir Tableau I)

Le degré de l'atteinte de ces articulations a été évalué chez tous nos malades sur la base de tomographies examinées tant par un rhumatologue que par un radiologue indépendant. Toutefois, il n'a pas toujours été facile de trancher entre un stade 2 et un stade 3.

b) Atteinte vertébrale

Elle a été basée uniquement sur la présence de syndesmophytes, sans tenir compte d'un éventuel "squarring" ou de lésions de spondylodiscite. Nous n'avons pas évalué la colonne cervicale sur le plan radiologique.

Chez tous nos patients, la présence d'une maladie associée, telle que psoriasis, colite ulcéreuse, maladie de Crohn, maladie de Reiter, etc. a fait l'objet d'une soigneuse exploration clinique, complétée au besoin par des examens paracliniques appropriés. Trois patients atteints simultanément d'une PS (2 HLA-B27 négatives et 1 HLA-B27 positive) et d'une PR n'ont pas été retenus dans notre groupe de 16 cas.

En plus du groupe de PS HLA-B27 négatives, nous avons évalué les cas de 16 malades, de même sexe et de même âge, HLA-B27 positif, inclus dans la première série où cet antigène tissulaire a été recherché systématiquement. Toutefois, comme les critères d'admission et de sélection des malades différaient sensiblement d'un groupe à l'autre, nous avons renoncé à faire des comparaisons statistiques. En effet, les malades atteints de "PS ordinaire" ne sont en général dirigés vers notre Centre qu'en raison de la sévérité de leur maladie ou d'une particularité clinique. Par contre, les malades atteints de PS avec HLA-B27 négatif ont été groupés sur la base de cet examen de laboratoire. Tout cela rendait évidemment la comparaison très aléatoire.

RESULTATS

Le Tableau II donne en résumé les caractères relatifs aux 16 patients HLA-B27 négatifs.

L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 32 ans et demi (extrêmes 18 et 43 ans).

L'atteinte clinique de la colonne prédomine nettement au niveau lombaire, puisque tous les patients en souffrent. Vient ensuite l'atteinte du segment thoracique (13 sur 16), puis cervical (9 sur 16).

La manoeuvre de Mennel provoque une douleur des articulations sacro-iliaques chez 7 patients. Les malades chez lesquels la manoeuvre est indolore, mais qui s'avèrent radiologiquement atteints, présentent soit des lésions au stade

initial, soit inversement une sacro-iliite au stade 4.

Enfin, 10 sujets souffrent d'une atteinte thoracique. Toujours observée, l'atteinte radiologique des sacro-iliaques correspond le plus souvent au stade 2 (10 sur 16); deux sont au stade 3 et quatre au stade 4.

On ne constate des syndesmophytes, au niveau tant dorsal que lombaire, que dans 4 cas; 4 autres en présentent sur un seul segment. Ces altérations vont de la simple ébauche sur une seule vertèbre, à la colonne dite "bambou".

On note une localisation périphérique chez deux patients seulement : l'un souffre d'une coxite, l'autre d'une atteinte scapulo-humérale.

* L'atteinte tendo-périostée, présente 4 fois, se répartit comme suit : 3 talalgies anamnestiques et 1 épine calcanéenne symptomatique.

Un seul patient, dans cette série, a souffert d'une iridocyclite.

Enfin, parmi les maladies concomitantes, on relève 3 psoriasis - dont l'un ne s'est manifesté qu'en une seule poussée, une dizaine d'années avant le début de la maladie - et une maladie de Crohn.

En ce qui concerne les critères cliniques de New York, la limitation de la mobilité lombaire est notée 12 fois, l'anamnèse de douleurs lombaires également 12 fois, et la diminution de l'expansion thoracique 8 fois.

Analyse du groupe témoin

Les caractéristiques de 16 patients atteints de PS HLA-B27 positive sont résumées dans le Tableau III.

La maladie est apparue en moyenne à l'âge de 22 ans (extrêmes 11 et 34 ans).

La colonne lombaire est touchée 14 fois, la colonne dorsale 12 fois et la colonne cervicale 5 fois. Chez 5 patients, la manœuvre de Mennel est positive.

L'atteinte thoracique est présente 10 fois, dont une avec atteinte manubrio-sternale.

Radiologiquement, on note 2 sacro-iliites au stade 2, 9 sacro-iliites au stade 3, 5 sacro-iliites au stade 4. Des syndesmophytes dorsaux sont observés chez 7 malades; parmi ceux-ci, 4 en ont aussi au niveau lombaire.

Onze patients souffrent de localisation périphérique : il s'agit de coxite unilatérale (4 fois) ou bilatérale (6 fois), accompagnée, chez 3 sujets, de lésions aux épaules. Un patient souffre d'une articulation temporo-mandibulaire.

L'atteinte tendo-périostée est présente 2 fois, en forme de talaigies non persistantes et d'une tendinite achilléenne.

Six patients souffrent d'une atteinte oculaire : 3 uvéites unilatérales, 1 iridocyclite unilatérale, 1 iritis unilatérale et 1 conjonctivite folliculaire bilatérale.

Enfin, parmi les autres maladies, on relève deux psoriasis et une maladie de Crohn.

Dans ce groupe, les 3 critères cliniques de New York se répartissent ainsi : diminution de la mobilité lombaire relevée 10 fois, anamnèse de douleurs lombaires 14 fois, et diminution de l'expansion thoracique 9 fois.

Ce groupe témoin s'oppose à notre série de PS HLA-B27 négatives par les trois caractéristiques suivantes :

1) L'âge d'apparition de la maladie

Celui-ci est 10 ans plus tardif chez les B27 négatifs.

2) La fréquence nettement moindre des atteintes périphériques

On en trouve chez 2 patients B27 négatifs contre 11 chez les B27 positifs.

3) L'absence presque complète d'atteinte du segment antérieur de l'oeil

Un patient B27 négatif souffre d'une iridocyclite, tandis que 6 patients B27 positifs souffrent de cette localisation.

DISCUSSION

Notre série de pelvispondylites HLA-B27 négatives, comparée à notre petit groupe témoin et aux cas ayant fait l'objet de publications importantes sur la pelvispondylite en général (26, 27),

est remarquable par la rareté de l'altération du segment antérieur de l'oeil, l'incidence diminuée de l'atteinte des articulations périphériques, et l'âge au début de la maladie.

Il n'est peut-être pas étonnant que l'on ait observé si peu d'atteintes périphériques chez nos patients B27 négatifs. Celles-ci se rencontrent fréquemment dans d'autres maladies que la pelvispondylite liée à l'HLA-B27, sans que les sacro-iliaques ou la colonne soient nécessairement intéressées. C'est le cas du syndrome de Reiter (6, 9, 25) et de certaines arthropathies inflammatoires atypiques qu'on ne peut rattacher pour l'instant à aucun cadre nosologique connu (14, 21).

Quant à l'âge au début de la maladie, un travail hollandais (3) indique une proportion de HLA-B27 plus élevée chez les jeunes patients atteints de pelvispondylite. L'existence chez le jeune adulte d'une pelvispondylite typique, le plus souvent B27 positive, peut être clairement définie. Plus tardivement, des ostéophytes d'aspect syndesmophytique ou des sacro-iliaques arthrosiques peuvent être interprétées à tort comme un signe de pelvispondylite.

En ce qui concerne l'atteinte plus fréquente du segment antérieur de l'oeil chez les HLA-B27 positifs, notre étude est en accord avec celle des Américains Kahn & coll. (20). On sait que ces lésions ne sont pas tant associées à la pelvispondylite qu'à la présence de l'HLA-B27 lui-même. Elles sont en effet plus fréquentes chez les sujets porteurs de cet antigène, même sans atteinte rhumatologique (4). Cela suggère la responsabilité d'un autre gène, proche de l'HLA-B27, qui déterminerait, lui, la maladie rhumatologique.

Plusieurs auteurs (17, 34) ne trouvent apparemment aucune différence entre leur série de pelvispondylites HLA-B27 négatives et positives. Ces études ne soulèvent pas le problème de la sélection des deux différents groupes. Toutefois, leurs tableaux montrent des différences apparentes, mais sans signification statistique. Cela tient peut-être en partie au nombre restreint de pelvispondylites HLA-B27 négatives analysées. Il est donc effectivement possible qu'il y ait des différences dans l'atteinte oculaire, celle des articulations périphériques, et en ce qui concerne l'âge du patient au début de la maladie. Seules des séries plus étendues pourraient renseigner utilement sur ce point. Ces réserves n'infirmement pas pour autant l'existence de pelvispondylites tout-à-fait typiques B27 négatives, comme nous l'avons déjà vu.

Sur le plan purement génétique, plusieurs paires de jumeaux monozygotes B27 positifs ont été décrits, chez lesquels on remarquait une différence dans les caractères d'une pelvispondylite, ou du degré de sévérité de la maladie (12). Qui plus est, dans certaines familles de Bechterew, on trouve des individus B27 positifs sains et d'autres B27 négatifs atteints de pelvispondylite classique (11, 18). On peut à nouveau en conclure que ce n'est pas l'HLA-B27 en soi qui exprime un ou plusieurs gènes responsables de la pelvispondylite. Il doit simplement se trouver proche de ceux-ci sur le chromosome 6. Le risque de voir se développer une pelvispondylite augmente en cas de psoriasis ou de maladie de Crohn s'ils sont en présence de l'HLA-B27. Mais, dans ces maladies, on a aussi constaté une fréquence accrue de pelvispondylites répondant aux critères de New York sans la présence de l'HLA-B27. Celui-ci est en effet nettement moins fréquent chez les patients souffrant d'un psoriasis ou d'une entéropathie chronique que chez ceux où la pelvispondylite est seule en cause (13). Il apparaît dès lors que les gènes responsables de ces maladies peuvent suffire à caractériser une pelvispondylite typique sans qu'il y ait besoin de faire appel à l'HLA-B27.

CONCLUSIONS

La pelvispondylite HLA-B27 négative ressemble beaucoup à la pelvispondylite HLA-B27 positive. Toutefois, certains cas semblent débiter tardivement et développer peu de complications articulaires périphériques ou oculaires. Mais la ressemblance des deux formes de PS confirme aussi le fait que la base génétique de ce groupe de maladies n'est pas encore clairement définie. Un ou plusieurs autres gènes - probablement proches de celui qui détermine l'HLA-B27 - pourraient jouer un rôle majeur, de même que certains facteurs déclenchants provenant de l'environnement.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE NEW - YORK

CRITERES CLINIQUES :

- Critère 1 Limitation de la mobilité lombaire
 Critère 2 Anamnèse de douleurs lombaires
 Critère 3 Limitation de l'expansion thoracique

CRITERES RADIOLOGIQUES DE L'ATTEINTE SACRO-ILIAQUE :

- Stade 1 Altérations suspectes
 Stade 2 Petites zones localisées d'érosion ou de sclérose, sans altération de la largeur articulaire
 Stade 3 Zones d'érosions, de sclérose, d'élargissement, de flou articulaire ou d'ankylose partielle
 Stade 4 Ankylose complète

LA PELVISPONDYLITE RHUMATISMALE EST DEFINIE AINSI :

- Degré 3 - 4 de sacro-iliite bilatérale + un critère clinique
 Degré 3 - 4 de sacro-iliite bilatérale + critère clinique 1 ou 2 + 3
 Degré 2 de sacro-iliite bilatérale + critère clinique 1 ou 2 + 3

TABEAU III : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS HLA B27 +

Patients	Année de naissance	Age d'apparition de la maladie	Atteintes cliniques					Atteintes radiologiques		Atteinte périphérique	Atteinte tendino-périostée	Atteinte oculaire	Autre maladie
			S.I.	C.L.	C.D.	C.C.	Th.	S.I.	C.L.	C.D.			
W.P.	1956	11	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	Psoriasis
W.D.	1954	13	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-
T.R.	1941	13	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-
D.C.	1955	15	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-
S.F.	1942	17	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-
A.R.	1924	19	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	psoriasis
M.M.	1946	20	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
D.G.	1942	21	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	Crohn
F.A.	1943	23	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
L.E.	1937	25	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-
B.M.	1933	25	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
M.J.	1938	27	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
C.J.	1944	28	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
G.R.	1918	30	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
B.G.	1942	32	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-
M.R.	1928	34	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-

Abbreviations : voir Tableau II

TABLEAU II : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS HLA B 27 -

Patients	Année de naissance	Age d'apparition de la maladie	Atteintes cliniques				Atteintes radiologiques			Atteinte périphérique	Atteinte tendino-périostée	Atteinte oculaire	Autre maladie
			S.I.	C.L.	C.D.	C.C.	Th.	S.I.	C.L.	C.D.			
B.D.	1941	18	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-
S.F.	1916	20	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-
B.J.	1938	24	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
S.D.	1947	29	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
B.R.	1942	30	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
R.A.	1942	30	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
P.A.	1940	31	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-
E.R.	1923	32	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	Psoriasis
P.F.	1935	33	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-
D.M.	1939	33	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
P.M.	1914	36	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	Psoriasis
C.J.	1932	39	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	Crohn
T.S.	1927	39	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	Psoriasis
C.V.	1934	41	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-
M.M.	1913	42	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
G.R.	1929	43	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-

S.I. = articulation sacro-iliaque C.L. = colonne lombaire C.D. = col. dorsale C.C. = col. cervicale Th. = Thorax

REFERENCES

1. BECHTEREW, W. von : Steifigkeit der Wirbelsäule und ihre Verkrümmung als besondere Erkrankungsform. *Neurol. Zbl.* 12 : 426, 1893.
2. BENNET, P.H. and BURCH, T.A. : New York symposium on population studies in the rheumatoid disease : new diagnostic criteria. *Bull. rheum. Dis.* 17 : 453, 1967.
3. BERG-LOONEN, P.M. van den, DEKKER-SAEYS A.J., MEUWISSEN S.G.M. and NIJENHUIS L.E. : Histocompatibility antigens and other markers in ankylosing spondylitis and inflammatory bowel diseases. *J. Rheumatol.* 4 (suppl. 3) : 57, 1977.
4. BREWERTON, D.A. : HLA-B27 and the inheritance of susceptibility to rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 19 : 656, 1976.
5. BREWERTON, D.A., CAFFREY, M., HART F.D. and al. : Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* I : 904, 1973.
6. BREWERTON, D.A., CAFFREY, M., NICOLIS A. and al. : Reiter's disease and HL-A 27. *Lancet* II : 996, 1973.
7. BUESS, H. and KOELBING, H.M. : Petite histoire de deux affections ankylosantes du rachis, la spondylarthrite et la spondylarthrose. *In* : Documenta Geigy, Acta rheumatologica. Ed. Geigy S.A., Bâle, 1965, No. 22.
8. CALIN, A. and FRIES, J.F. : Striking prevalence of ankylosing spondylitis in "healthy" W27 positive males and females. *New Engl. J. Med.* 293 : 835, 1975.
9. CAUGHEY, D.E., HAWKES, J.G., MILLS, K.R. and DOUGLAS, R. : Reiter's disease and HL-A 27. *Curr. med. Res. Opin.* 2 : 17, 1974.
10. COHEN, L.M. and al. : Increase risk for spondylitis stigmata in apparently healthy HL-A W27 men. *Ann. intern. Med.* 84 : 1, 1976.
11. DICK, H.M. and al. : The association between HL-A antigens, ankylosing spondylitis and sacro-iliitis. *Tissue Antigens* 5 : 26, 1975.

12. EASTMOND, C.J. and WOODROW, J.C. : Discordance for ankylosing spondylitis in monozygotic twins. *Ann. rheum. Dis.* 36 : 360, 1977.
13. EASTMOND, C.J. and WOODROW, J.C. : The HL-A system and the arthropathies associated with psoriasis. *Ann. rheum. Dis.* 36 : 112, 1977.
14. FELDMANN, J.L., AMOR, B., KAHAN, A., SOLNIK, C. et DELBARRE, F. : Antigène HL-A W27 : intérêt diagnostique en rhumatologie. *Rev. Rhum.* 42 : 85, 1975.
15. FORESTIER, J., JACQUELINE, F. et ROTES-QUEROL, J. : La spondylarthrite ankylosante. Ed. Masson, Paris, 1951.
16. GERBER, N. : Intérêt du système HL-A dans le diagnostic des affections rhumatismales. *Méd. Hyg.* 33 : 1886, 1975.
17. GERBER, N. u. Mitarb. : Spondylitis ankylosans (Bechterew) und Gewebsantigen HLA-B27. II. HLA-B27 Negativität bei klinisch klassischer Spondylitis ankylosans : Keine eigenständige nosologische Entität. *Z. Rheumatol.* 36 : 224, 1977.
18. GERBER, N. u. Mitarb. : Spondylitis ankylosans (Bechterew) und Gewebsantigen HLA-B27. III. Erbllichkeit der Spondylitis ankylosans (Bechterew). *Z. Rheumatol.* 36 : 230, 1977.
19. GERSTER, J.C., VISCHER, T.L., BENNANI, A. and FALLET, G.H. : The painful heel. Comparative study in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, and generalized osteo-arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 36 : 343, 1977.
20. KHAN, M.A., KUSHNER, I. and BRAUN, W.E. : Comparison of clinical features of HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *A.R.A. abstracts* 19 : 804, 1976.
21. JOLIAT, G., FERRO, A., JEANNET, M. et OTT, H. : HLA-B27 dans le diagnostic des rhumatismes inflammatoires atypiques. *Ann. rheum. Dis.* 35 : 531, 1976.
22. MARIE, P. : Sur la spondylose rhizomélisque. *Rev. Méd.* 18 : 285, 1898.
23. MILLS, D.M. and al. : HL-A antigens and sacroiliitis. *Jama* 231 : 268, 1975.

24. MOLL, J.M.H., HASLOCK, I., MACRAE, I.F. and WRIGHT, V. : Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Beycet's syndrome. *Medicine* (Baltimore) 53 : 343, 1974.
25. MORRIS, R., METZGER, A.L., BLUESTONE, R. and TERASAKI, P.I. : HL-A W27 a clue to the diagnosis and pathogenesis of Reiter's syndrome. *New Engl. J. Med.* 290 : 1117, 1974.
26. OGRYZLO, M.A. : Ankylosing spondylitis. *In* *Arthritis & Rheumatism*. Ed. by Hollander J.L. and McCarty D.J. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1972, chap. 41.
27. RAVAUULT, P.P. et coll. : Les formes atypiques de la spondylarthrite ankylosante (A propos de l'analyse de 236 observations). *Rev. Rhum.* 37 : 197, 1970.
28. ROSE, H.M., RAGAN, C., PEARCE, E. and LIPMAN, M.D. : Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc. Soc. exp. Biol.* 68 : 1, 1948.
29. SANY, J., SERRE, H. et SEIGNALET, J. : Antigène HL-A27 et pelvispondylites rhumatismales atypiques. *Rev. Rhum.* 43 : 97, 1976.
30. SCHLOSSSTEIN, L., TERASAKI, P.I., BLUESTONE, R. and PEARSON, C.M. : High association of an HL-A antigen W27 with ankylosing spondylitis. *New Engl. J. Med.* 288 : 704, 1973.
31. SEZE, S. de, LEQUESNE, M. : La spondylite rhumatismale sans altération des sacro-iliaques. Les critères du diagnostic. *A.I.R.* 4 : 328, 1961.
32. STURROCK, R.D. et al. : Association of HL-A27 and AJ in juvenile rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 1 : 269, 1974.
33. TERASAKI, P.I., McCARTY, B. and McCLELLAND, J. : Micro-droplet lymphocytic cytotoxicity test. *In* : *Manual of tissue typing techniques, transplantation and immunology branch*. Ed. National Institut of allergy and infectious diseases, National Institut of Health, Bethesda, Maryland, April 1972.
34. VAN DER LINDEN, J.M.J.P., CEULAER, K. de, VAN ROMUNDE, L.K.J. and CATS, A. : Ankylosing spondylitis without HLA-B27. *J. Rheumatol.* 4 (suppl. 3) : 54, 1977.

